

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Spray container containing nitroglycerin in a hydrophilic aqueous composition:

Patent Number: EP0471161
Publication date: 1992-02-19
Inventor(s): KLOKKERS-BETHKE KARIN DR (DE); MUENCH ULRICH DR (DE)
Applicant(s): SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH (DE)
Requested Patent: ☐ EP0471161, B1
Application Number: EP19910109613 19910612
Priority Number(s): DE19904026072 19900817
IPC Classification: A61K9/12; A61K9/72; A61K31/21; A61K47/10
EC Classification: A61K31/21, A61K9/00M20B
Equivalents: ☐ BG60852, CS9102099, ☐ DE4026072, ES2060248T, ☐ F1102873B, FI913882, HU59308, IE65273, ☐ IE912509, JP2111686C, ☐ JP4230627, JP8018981B, ☐ PT98658, RU2060733, ☐ SK279132
Cited Documents: EP0310910; EP0241847; FR2633933

Abstract

The invention relates to a nitroglycerin-containing, hydrophilic, aqueous spray of the claimed composition. The spray according to the invention is free of CFC-containing propellant gas and is distinguished by excellent storage stability and dosage accuracy.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 471 161 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **91109613.9**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/21, A61K 9/12,
A61K 9/72, A61K 47/10**

(22) Anmeldetag: **12.06.91**

(30) Priorität: **17.08.90 DE 4026072**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.02.92 Patentblatt 92/08

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **SCHWARZ PHARMA AG**
Alfred-Nobel-Strasse 10
W-4019 Monheim(DE)

(72) Erfinder: **Klokkers-Bethke, Karin, Dr.**
Görlitzer Strasse 16
W-6074 Rödermark(DE)
Erfinder: **Münch, Ulrich, Dr.**
Am Wald 34
W-4019 Monheim/Rhld.(DE)

(54) **Nitroglycerinhaltiger, hydrophiler, wässriger Pumpspray.**

(57) Die Erfindung betrifft einen Nitroglycerin enthaltenden, hydrophilen, wässrigen Pumpspray in der beanspruchten Zusammensetzung.

Der erfindungsgemäße Spray ist frei von FCKW-haltigen Treibgasanteilen und zeichnet sich durch hervorragende Lagerstabilität sowie Dosiergenauigkeit aus.

EP 0 471 161 A1

Untersuchungen von H. Laufen et al. in Therapiewoche 34, 963 - 970 (1984) brachten das Ergebnis, daß im Falle einer hydrophilen Rezeptur im Vergleich zu GTN-Sprays auf lipophiler Basis sowohl das Erscheinen des Wirkstoffes im Blut als auch die Menge der resorbierten Substanz schneller bzw. größer ist. Die Zusammensetzung der Zubereitung und das Dosiersystem wurden jedoch nicht publiziert.

5 EP 0 310 910 beschreibt nun eine hydrophile GTN-Spray-Formulierung, die frei ist von Fluorchlorkohlenwasserstoffen und die außer dem Wirkstoff lediglich Ethanol und Wasser als Lösemittel enthält.

Nachteilig ist bei dieser Formulierung die fehlende Phlegmatisierung des GTN. Verdunstet Lösemittel, wobei besonders der Ethanolgehalt reduziert wird, so fällt GTN als ölige Phase in Form von Tropfen am Boden der Flasche aus. Gleichzeitig bedingt obige Formulierung zwingend den Einsatz von GTN gelöst in
10 Ethanol mit dem Nachteil der Brennbarkeit und Gefährlichkeit dieses Rohstoffes.

DE-OS 39 22 650 beschreibt als Gegenstand der Erfindung ein nitroglycerinhaltiges, treibgasfreies Aerosolpräparat, bestehend aus dem Wirkstoff GTN und 51 - 90 % ein oder mehr aliphatischen Alkoholen mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen und 10 - 49 % Polyalkylenglykolen oder 1 - 3-wertigen, 2 - 8 Kohlenstoffatome aufweisenden Alkoholen. Das verwendete Dosiersystem wurde nicht angegeben.

15 Bei dieser Formulierung ist weiterhin der hohe Gehalt von ein oder mehr aliphatischen Alkoholen mit 2-4 Kohlenstoffatomen nachteilig. Der Verdunstungsgrad des Alkohols und die Flüchtigkeit der Rezepturbestandteile aus handelsüblichen Dosierpumpen ist hoch, so daß nach längerem Nichtbenutzen des Sprays sich die Zusammensetzung ändert und eine nicht der im Vorratsgefäß ursprünglich vorhandenen pharmazeutischen Formulierung entsprechende Zusammensetzung im Anfallsgeschehen zur Anwendung kommt.
20 Schließlich ist der hohe Alkoholanteil auch aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten nachteilig, da Alkohol ein teurer Rohstoff ist.

In der Formulierung werden auch bis zu 49 % Polyalkylenglykole verwendet. In pharmazeutischen Zubereitungen sollte jedoch, wann immer möglich, auf polymere Trägerstoffe verzichtet werden, da sie Verunreinigungen wie Initiatorreste, Di- und Tripolymere sowie Katalysatorrückstände enthalten. Diese
25 Verunreinigungen sind in ihrer physiologischen Wirkung nicht unbedenklich.

Weiterhin weisen die genannten GTN enthaltenden Sprayformulierungen des Standes der Technik den Nachteil auf, uneinheitliche Mengen und Wirkstoffkonzentrationen pro Sprühstoß auszubringen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, unter Behebung der Nachteile des Standes der Technik einen nitroglycerinhaltigen, hydrophilen, wässrigen Pumpspray, der keine Treibgase enthält und einen
30 therapeutisch wirksamen Blutspiegel in kürzestmöglicher Zeit auch nach langer Standzeit oder wiederholter Anwendung gewährleistet sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung zu schaffen.

Überraschend wurde nun gefunden, daß eine Sprayzubereitung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, bestehend aus 0,15-0,50 Gew.-% Glyceroltrinitrat, 24,50-24,85 Gew.-% Ethanol, 32,00 Gew.-% Propylenglykol und 43,00 Gew.-% gereinigtes Wasser, eingestellt auf pH 3-6, ein für die Behandlung des
35 Anfallsgeschehens der Angina-pectoris äußerst günstiges pharmakokinetisches Verhalten mit schneller Anflutung und hoher Bioverfügbarkeit aufweist, wobei die Zubereitung chemisch äußerst stabil ist. Auch nach langer Standzeit oder wiederholten in kurzen Zeitabständen erfolgender Anwendung wird eine der pharmazeutischen Zubereitung entsprechende Zusammensetzung gewährleistet. Durch ihren definierten Gehalt an Alkoholen muß die Zusammensetzung trotz des Wassers nicht konserviert werden.

40 Aus Gründen zunehmender Allergisierungen stellt dies einen weiteren Vorteil dieser Formulierung dar. Vorteilhaft enthält die Sprayzubereitung 0,30 Gew.-% Nitroglycerin, 24,70 Gew.-% Ethanol, 32,00 Gew.-% 1,2-Propylenglykol und 43,00 Gew.-% gereinigtes Wasser, auf den pH-Wert 6,0 eingestellt.

Vorzugsweise enthält die Sprayzubereitung 0,40 Gew.-% Nitroglycerin, 24,60 Gew.-% Ethanol, 32,00 Gew.-% 1,2-Propylenglykol und 43,00 Gew.-% gereinigtes Wasser, auf den pH-Wert 6,0 eingestellt.

45 Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auf Grund ihres durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung ihrer Bestandteile definierten relativ niedrigen Dampfdruckes mit Pump-Zerstäuberdosiersystemen eingesetzt werden. Dabei wird sichergestellt, daß der von den FCKW-haltigen Nitroglycerinsprays an sich bekannte Vorteil wie die unabhängig von der Standzeit nach dem letzten Gebrauch zuverlässige Dosierung nicht verloren geht.

50 Eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Sprays ist auf den pH-Wert 6 eingestellt und weist die folgende Zusammensetzung auf:

Glyceroltrinitrat	0,30 %
Ethanol	24,70 %
1,2-Propylenglykol	32,00 %
gereinigtes Wasser	43,00 %

- vorhanden sind, deren physiologische Wirkung nicht unbedenklich ist,
- es weist eine hohe Lagerbeständigkeit auf,
 - nach längerer Standzeit oder mehrfach aufeinander folgender Anwendung ist eine gleichbleibende Ausbringmenge in gleichbleibender Zusammensetzung gewährleistet.

Die positiven Eigenschaften des erfindungsgemäßen Pumpsprays wurden durch pharmakokinetische Untersuchungen bestätigt.

In einer Bioverfügbarkeitsstudie wurde an 15 Probanden im randomisierten Cross over jeweils 0,10 ml des erfindungsgemäßen Spray A, der wasserfreien Sprayzubereitung B sowie eine handelsübliche Sublingualtablette gleicher Dosis appliziert und 1,2,3,4,5,6,7,10,20,30 Min. nach Applikation die Blutspiegel bestimmt. Die handelsübliche Sublingualtablette Nitropen® bestand aus 0,3 mg GTN und üblichen Tablettenhilfsstoffen. Der wasserfreie Spray (B) hatte die Zusammensetzung 0,377 Gew.-% Glyceroltrinitrat, 89,623 Gew.-% Ethanol und 10,0 Gew.-% 1,2-Propylenglykol. Der Spray (A) weist die gemäß dem Ausführungsbeispiel 2 beschriebene Zusammensetzung auf.

Das Ergebnis der Bioverfügbarkeitsstudie ist in Tabelle 1 aufgelistet:

Tab. 1

Pharmakokinetische Kenndaten			
	AUC [mg/ml]	C _{max} [mg/ml]	t _{max} [Min]
Sublingualtablette	23,408	3,053	5,667
erfindungsgemäßer Spray (A)	24,797	2,938	3,667
wasserfreier Spray (B)	22,601	3,633	4,333

In der pharmakokinetischen Studie erreicht die kürzeste Anflutzeit (kürzestes t_{max}) der erfindungsgemäße Spray A, während die Sublingualtablette die langsamste Anflutung und das längste t_{max} aufweist. Der nicht wasserhaltige Spray B liegt zwischen beiden Formulierungen.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, daß die Anflutgeschwindigkeit doch in überraschender Weise über die Lösungseigenschaften der Rezeptur für den Wirkstoff maßgeblich beeinflussbar ist, so daß für den Patienten im Anfallsgeschehen eine schnelle Schmerzbefreiung erreicht wird.

Überraschenderweise erwies sich die erfindungsgemäße Formulierung A in den Funktionsprüfungen mit handelsüblichen Pumpdosierzerstäubern der Formulierung B überlegen:

Lagerposition des Sprays

Verdunstungsverluste innerhalb von 50 Tagen bei Raumtemperatur

erfindungsgemäßer Vergleichspray B Spray A [mg] [mg]

aufrecht	3,6 ± 3,7	30,6 ± 26,1
liegend	12,2 ± 6,8	118,5 ± 37,6
auf dem Kopf	12,1 ± 7,5	58,9 ± 30,1

Der erfindungsgemäße Spray A führt hochgerechnet in der für ein Arzneimittel üblichen Haltbarkeitsdauer von 3 Jahren in der ungünstigsten Lagerposition zu einem unerheblichen Gewichtsverlust von ca. 270 mg. Der Vergleichsspray B dagegen kann 2,6 g Gewichtsverlust in 3 Jahren erleiden, was die Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels verkürzt.

Bei einer Füllmenge von ca. 10 - 20 g Lösung/Spraybehälter ist eine ausreichende Stabilität des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht nur mit der erfindungsgemäßen Lösung A erreichbar.

An die Pumpdosierzerstäuber von Lösungen für eine vitale Indikation wie die Behandlung des Angina-pectoris-Anfalles sind besondere Anforderungen zu stellen: Im Gegensatz zu beispielsweise Desinfektions-



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 10 9613

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
D,Y	EP-A-0 310 910 (NIPPON KAYAKU) * Ansprüche: Spalte 2, Zeilen 5-6,12-14,27-31,51; Spalte 7, Beispiele 1-2 *	1,4	A 61 K 31/21 A 61 K 9/12 A 61 K 9/72 A 61 K 47/10
Y	EP-A-0 241 847 (HEINRICH MACK) * Ansprüche: Spalte 2, Zeilen 3,22-25 *	1,4	
D,Y	FR-A-2 633 933 (EGIS) * Ansprüche: Seite 7, Zeilen 3-5,11 *	1,4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		11 November 91	SCARPONI U.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			